Aus dem pharmakologischen Institut.

Einwirkung des Kohlenoxyds

auf Kaltblüter.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Paasch

aus Gross-Quenstedt.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Würzburg.

C. J. Becker's Universitäts-Buchdruckerei.

1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. Kunkel.**

Seinen lieben Eltern

gewidmet

vom Verfasser.

Die Giftwirkung des Kohlenoxyds auf den Organismus des Menschen und der höheren Säugetiere (Hund, Katze, Kaninchen) ist durch vielerlei Versuche klar gestellt. Durch die Experimente von *Hoppe* (Virchow's Archiv 11 (1857), *Bernard,* Lothar *Meyer* (Dissertatio Breslau 1858) etc. wissen wir, dass das Gas von der Lungenoberfläche in das Blut gelangt, dass stets ein Volumen desselben ein Volumen des locker an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs aus dieser Verbindung austreibt, um selbst mit dem Hämoglobin eine festere chemische Verbindung, das Kohlenoxydhämoglobin, zu bilden. Ebenso sind auch die quantitativen Beziehungen bekannt, nach denen aus einem Gasgemisch von Kohlenoxyd und Sauerstoff ein jedes dieser beiden Gase ins Blut aufgenommen wird. Die im Nachfolgenden noch näher angegebene, von *Hüfner* und *Külz* (Journal für prakt. Chemie 28 pag. 256) genau festgestellte Avidität des Hämoglobins für Kohlenoxyd überwiegt diejenige für Sauerstoff in einem solchen Grade, dass danach die schwere Schädigung des höheren Organismus durch relativ kleine Mengen von Kohlenoxyd, resp. in verhältniss-

mässig kurzer Zeit der Einwirkung des Gases, begreiflich erscheint. Indem das Blut durch die Bindung seines Hämoglobins an Kohlenoxyd untauglich wird für die Sauerstoffübertragung an die Gewebe, kommt es zu einer Behinderung der inneren Respiration, die bei dem lebhaften Sauerstoffbedürfnis des höheren Organismus sehr bald den Tod herbeiführt. Die Giftwirkung des Kohlenoxyds kann sonach als eine Art Erstickung angesehen werden, eine Auffassung, die besonders durch die Thatsache unterstützt wird, dass der Tod eines mit Kohlenoxyd vergifteten Tieres dann eintritt, wenn ca. 3/4 seines Hämoglobins an Kohlenoxyd gebunden sind (*Welzel,* Würzbg. Verhandlg. 1889 pag. 90, *Dreser*, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakologie 29, pag. 119 ff.). Ebenso geht ein Tier auch dann zu Grunde, wenn es 3/4 seiner Blutmasse durch Aderlass verloren hat. Beide Fälle stimmen also darin überein, dass jedesmal ca. 3/4 des Hämoglobins dem Atmungsprozess entzogen werden; infolgedessen müssen die zum Leben notwendigen Oxydationsvorgänge ausfallen, i. e., der Organismus erstickt. Zu dieser Erklärung passt auch die Beobachtung, dass ein mit Kohlenoxyd vergiftetes Tier sich in wenigen Minuten vollständig erholt, sobald sein Blut den grössten Teil des Kohlenoxyds wieder abgegeben hat. (*Dreser* (s. o.), *Wesche,* Vierteljschr. f. ger. Mediz. 25 pag 276). — Gegen die Deutung der Kohlenoxydvergiftung als Erstickung lässt sich allerdings der Umstand geltend machen, dass eine Reihe von Nachwirkungen, die beim Menschen häufig auftreten und alle auf Schädigung des

Centralnervensystems weisen, dadurch nicht erklärt wird. Da eine andere physiologische Elementarwirkung des Kohlenoxyds als diejenige auf das Hämoglobin bis jetzt noch nicht bekannt ist, so lässt sich zur Erklärung dieser Nachwirkungen die Überlegung verwerten, dass sowohl der Sauerstoffmangel des Blutes als auch die durch das Kohlenoxyd bedingten vasomotorischen Störungen (Sinken des Blutdruckes, Erweiterung der Gefässe) in einem so empfindlichen Apparate wie das Centralnervensystem Veränderungen setzen, die sich wenigstens nicht sofort wieder vollständig ausgleichen, sobald das Gas den Organismus verlassen hat. Dass das Kohlenoxyd die von ihm in Besitz genommenen und dann wieder verlassenen Blutkörperchen in keiner Weise schädigt, so dass letztere nach Abdünstung des Kohlenoxyds vollständig ad integrum restituiert werden, ist durch Versuche bestätigt. In welcher Form diese Ausdünstung des Kohlenoxyds geschehe, diese Frage war eine Zeit lang unentschieden; verschiedene Autoren (*Pokrowsky* etc.) nahmen an, dass das Kohlenoxyd sich im Körper zu Kohlensäure oxydiere, eine Ansicht, die von *Donders* (Pflüger's Archiv 5 pag. 20) u. a. als irrig nachgewiesen und dahin richtig gestellt wurde, dass das Kohlenoxyd den Organismus als solches wieder verlasse.

Die im Vorstehenden kurz skizzierten Resultate der über das Kohlenoxyd angestellten Untersuchungen sind zum weitaus grössten Teil durch Experimente an Warmblütern gewonnen und gelten zunächst auch nur für diese. Da nun bei den kaltblütigen Tieren

das Sauerstoffbedürfnis ein wesentlich geringeres ist, oder vielmehr, da diese Tiere mit einem geringen Gehalt an Sauerstoff in dem umgebenden Medium sich begnügen können, und da weiterhin bei vollständigem Sauerstoffmangel diese Tiere nicht so rasch völlig zu Grunde gehen wie dies bei Warmblütern der Fall ist, so ist es von Interesse, zuzusehen, wie sich die Kaltblüter gegen dies vergiftende Gas verhalten.

Die Litteratur weist hierüber nur wenige vereinzelte Bemerkungen auf. In dem Aufsatz von *W. Pokrowsky* (Über die Vergiftung mit Kohlenoxydgas in Virchow's Archiv Bd. XXX, pag. 525 ff. heisst es in einer Fussnote pag. 533: „Wirbellose Tiere — Schaben, Krebse, Blutegel — blieben tagelang in einer Kohlenoxydatmosphäre ohne alle sichtbaren Folgen. Für Krebse und Blutegel wurde eine im Verhältnis zur grossen Menge Gas genügende Schicht Wasser zugelassen. Im Gase ohne Wasser wurden die Krebse ebenso träge, wie in gewöhnlicher Luft wegen des behinderten Kiemenatmens". — Eine zweite Angabe von *Prokowsky* über denselben Gegenstand findet sich in einer Anmerkung am Ende, pag. 568: „Das Verhalten von Kohlenoxyd zu den Wirbellosen liegt eigentlich ausserhalb der Grenzen meiner Aufgabe; desto mehr, da die Wirkung verschiedener Gifte auf den Organismus der Wirbellosen jetzt die Aufgabe des Prof. *Setschenow* bildet, der schon vor mir die Unschädlichkeit des Kohlenoxyds für Schaben beobachtet hat, was mir mündlich von ihm mitgeteilt wurde".

In demselben Aufsatz von *Prokowsky* finden sich pag. 533 ff. auch Versuche mit Kaltblütern (Frösche) angegeben, die eine erhöhte Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegenüber dem Kohlenoxyd ergaben. Doch leiden die Versuche an dem Mangel, dass sie mit fast reinem Kohlenoxyd (98 %) angestellt sind, so dass zwar das geringere Sauerstoffbedürfnis der Frösche sich deutlich darin manifestiert, für die Beantwortung der wichtigen Frage aber, ob die gesteigerte Avidität des Hämoglobins für Kohlenoxyd gegenüber derjenigen für Sauerstoff auch bei Kaltblütern vorhanden sei, kein Anhalt gewonnen wurde; es hätte zu diesem Zweck ein Gemisch von Kohlenoxyd und Sauerstoff in Anwendung gebracht werden müssen.

Obwohl in den mitgeteilten Bemerkungen die fundamentale Angabe, dass Wirbellose tagelang eine Kohlenoxydatmosphäre aushalten und Kaltblüter gegen sie sehr widerstandsfähig sind, ganz bestimmt ausgesprochen ist, so wurden dennoch im hiesigen pharmakologischen Institut eine Reihe von Versuchen über denselben Gegenstand ausgeführt. Dieselben erschienen um so mehr geboten, als in den angeführten Litteraturstellen, so weit sie die wirbellosen Tiere betreffen, eine Beschreibung der Versuchsmethoden und Controllanalysen nicht enthalten ist.

Diese im hiesigen pharmakologischen Institute früher ausgeführten Versuche hatten im Wesentlichen ein solches Resultat ergeben, dass *Kunkel* in seinem Lehrbuche der Toxikologie pag. 327 die Folgerung zieht, Kohlenoxyd sei für alle Tiere ein Gift,

die rotes Blut besitzen; auch Fische sollen darin rasch zu Grunde gehen.

Die Experimente, die zu diesen Folgerungen geführt hatten, seien im Nachfolgenden nach den Aufzeichnungen der alten Versuchsbücher des Instituts kurz beschrieben.

Eine Flasche, die 11 Liter fasste, wurde etwa zur Hälfte mit Wasser, zur Hälfte mit Luft gefüllt und mit doppelt durchbohrtem Kork geschlossen, in dem zwei Glasröhren, eine lange und eine kurze steckten. Dieselben dienten als Zu- resp. Ableitungsröhren des Gases; ob die lange Röhre bis in das Wasser hineinreichte, ist nach den Aufzeichnungen nicht wahrscheinlich. Es wurde nun in die Flasche etwa 1 1/2 Liter eines Gases gelassen, das procentisch folgendermassen zusammengesetzt war:

CO_2 = 14,8
CO = 20,4
O = 40,0
N = 24.8.

Es enthielt demnach die Luft in der Flasche etwa 5% Kohlenoxyd.

In dieses Wasser wurden nun unmittelbar nach Einfüllen des giftigen Gasgemisches zwei Fische und zwei Krebse gesetzt. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich bemerkt, dass Kohlenoxyd in das seitdem wenig geschüttelte Wasser offenbar nur in kleinen Mengen eingedrungen und absorbiert sei. Die Fische befanden sich die nächsten Stunden vollständig wohl, erst am anderen Morgen wurden sie tot gefunden. Darauf wurden sofort zwei neue Fische in dasselbe Wasser eingesetzt. Da jetzt

das Wasser als gesättigt mit Kohlenoxyd angesehen werden konnte, so kamen die sehr bald auftretenden Erscheinungen nicht unerwartet. Die Fische lagen nach zehn Minuten beide auf dem Rücken und atmeten langsamer; nach einer Stunde zeigten beide nur noch ganz langsame Respiration, nach 1 1/2 Stunden war das Leben erloschen. Dasselbe Spiel wiederholte sich bei Erneuerung des Versuchs, so dass über die energische Einwirkung des Kohlenoxyds auf Fische anscheinend kein Zweifel sein konnte.

Es wurde zur Kontrolle dann noch der Nachweis des Kohlenoxyds in dem Blute der zu Grunde gegangenen Tiere geführt. Derselbe gelang sehr leicht durch alle die bekannten Reaktionen, die das Kohlenoxydblut gegenüber dem normalen Blut auszeichnen. Besonders waren bei kleinen Fischen sehr bequem ausführbar die damals neuen Fällungsanalysen, die von *Welzel* im hiesigen pharmakologischen Institute ausgebildet und von *Kunkel* in den Sitzungsberichten der physikalisch-medizinischen Gesellschaft 1888 beschrieben sind. Man gewinnt leicht von Fischen einige Tropfen Blut, das man etwa im Verhältnis von 1 : 100 mit Wasser verdünnnt; man vergleicht damit eine gleich stark verdünnte Blutprobe eines normalen Tieres. Die Reaktion, die sofort die deutlichste Entscheidung liefert, allerdings nicht lange andauert (sie ist oft nach 1/2 Stunde schon vollständig zu Grunde gegangen) tritt ein auf Zusatz einiger Tropfen Ferrocyankaliumlösung und etwa der Hälfte einer 3 % Essigsäure; es entstehen Niederschläge, die sehr deutlich und sehr bestimmt verschieden gefärbt erscheinen.

Die in das Kohlenoxydwasser zugleich mit den Fischen eingesetzten Krebse waren dagegen nach mehreren Tagen noch vollständig munter und frisch, so dass schon aus diesem ersten Versuche die Resistenz dieser Tiere gegenüber dem vergiftenden Kohlenoxyd wenigstens durch mehrere Tage festgestellt erschien.

Ein zweiter gleichartiger Versuch, nur mit Krebsen angestellt, verlief in demselben Sinne. Zwei Krebse wurden in eine grosse halb mit Wasser gefüllte Flasche gesetzt; über dem Wasser stand atmosphärische Luft. Zwei andere Krebse befanden sich in einer Flasche, die zur Hälfte mit Wasser, zur Hälfte mit einem Gasgemisch erfüllt war, das folgende Zusammensetzung zeigte:

$CO_2 = 6{,}8$
$O = 48{,}4$
$CO = 25{,}4$
$N = 19{,}4$

In beiden Flaschen, die jeden Tag mehrere Male kräftig durchgeschüttelt wurden, lebten die Tiere gleich gut durch mehrere Tage. Beide Flaschen mit den Insassen blieben dann durch längere Zeit noch stehen; das Wasser trübte sich in beiden durch reichliche Bakterienentwicklung; die Krebse starben zuletzt in beiden Gefässen ungefähr zur gleichen Zeit.

Die Zusammensetzung des Gasgemisches in der Kohlenoxydflasche war am Schluss noch etwa die gleiche, wie zu Beginn des Versuches, nur Kohlensäure und Sauerstoff hatten sich um Geringes in dem Sinne, wie das von Anfang an zu erwarten stand, verschoben.

Gleichen Erfolg hatten Versuche mit Fliegen (Stuben- und Schmeissfliegen). In einer Atmosphäre die gegen 30% Kohlenoxyd, dabei aber auch 40% Sauerstoff enthielt, lebten die Tiere durch 24—36 Stunden lang ungestört fort. Die nachträgliche Untersuchung des Gasgemisches in der Flasche, in der die Tiere sich befanden, ergab, dass der hohe Kohlenoxyd-Gehalt wirklich während der Versuchsdauer unverrückt bestanden hatte.

Eine weitere Ausführung derartiger Versuche erschien nach den übereinstimmenden Ergebnissen der beschriebenen Experimente ohne Interesse. Aus dem gewonnenen Material schien ganz deutlich das oben schon angeführte Resultat hervorzugehen, dass durch das Kohlenoxyd alle diejenigen Tiere gefährdet werden, die roten Blutfarbstoff besitzen.

Indessen entstanden später an den Resultaten der eben geschilderten Untersuchungen Zweifel durch die bei Anstellung anderer Versuche gewonnene Erfahrung, dass frisch eingebrachte Mainfische die auch bei den beschriebenen Experimenten als Versuchstiere verwendet waren, als solche wenig brauchar sind. Sie sterben in gut gelüftetem Wasser ohne weitere Schädigung nach und nach ab, wahrscheinlich infolge der Verletzungen, die sie beim Fang und Transport erleiden. Da durch diese Erfahrung die früher erhaltenen Versuchsergebnisse unsicher geworden waren, sollte ich neue Versuche mit widerstandskräftigeren Versuchstieren über dieselbe Frage anstellen. Ich benutzte als sehr widerstandsfähige Tiere Goldfische.

Die erste Versuchsanordnung war die, dass ein Goldfisch in ein hohes mit Wasser gefülltes Standglas gebracht wurde. Das Glas hatte einen Durchmesser von 9 cm und eine Höhe von ca. 10 cm. Es war oben durch einen doppelt durchbohrten Kork geschlossen, in dem ein zu- und ein abführendes Glasrohr steckten. Die über dem Wasser stehende etwa 8 cm hohe Luftschicht wurde zuerst durch einen raschen Strom Kohlenoxyd, das aus dem Gasometer herübergeleitet wurde, verdrängt und dann in gleichmässigem Strom Kohlenoxyd weiter durchgeleitet. Da der Goldfisch auch nach 12 und mehr Stunden ohne jedes Zeichen der Vergiftung munter umherschwamm, wurde die Versuchsanordnung geändert.

Es wurde die Röhre, welche das Gas in das Standglas zuleitete, bis auf den Boden geführt, so dass nun durch das Wasser hindurch ein beständiger Strom von Gasblasen ging. Das Gas, das hierzu verwendet wurde, bestand aus ca. 50% Kohlenoxyd und 50% Sauerstoff. Das Kohlenoxyd war aus Oxalsäure durch Erhitzen mit englischer Schwefelsäure bereitet und durch hohe mit Ätzkali gefüllte Absorptionstürme von Kohlensäure befreit worden; es wurde in einem gewöhnlichen Gasometer über Wasser verwahrt. Der Sauerstoff war aus chlorsaurem Kali hergestellt. Es wurde nun ein kleinerer Gasometer zur Hälfte mit Kohlenoxyd, zur Hälfte mit Sauerstoff gefüllt und nun von diesem Gemisch ein continuirlicher Strom durch die bis auf den Boden des Fischglases reichende Röhre durch das Wasser hindurchgeleitet. Der Fisch hielt darin

drei Tage lang ohne Schädigung aus, so dass der Versuch dann abgebrochen wurde.

Dieses Versuchsergebnis ist im höchsten Grade überraschend, verglichen mit dem, was an Warmblütern von der Wirkung des Kohlenoxyds festgestellt ist.

Die Untersuchungen von *Hüfner* und *Külz* (Journal für prakt. Chemie 28 pag. 256) haben die Frage nach den relativen Mengen, welche das Hämoglobin aus einem Kohlenoxyd und Sauerstoff enthaltenden Gasgemisch aufnimmt, einwandfrei beantwortet. Es wurde die wässrige Lösung von krystallisiertem Hämoglobin vom Hunde mit einem Gasgemisch geschüttelt, das Kohlenoxyd und Sauerstoff enthielt; es waren die folgenden prozentischen Mengen des vorhandenen Hämoglobins an Kohlenoxyd gebunden.

Atmosphäre enthielt		von Hb an Co gebunden
CO %	O %	in %
1,65	20,61	100
0,25	20,	60
0,11	20,93	50,6
0,041	20,95	38,9

Hierzu bemerkt *Kunkel* in seinem Handbuch der Toxikologie pag. 328: „Das Resultat dieser Versuche ist so durchaus eindeutig und durchsichtig, dass dieselben eines Kommentars nicht bedürfen: bei 0,1% Kohlenoxyd- und 21% Sauerstoffgehalt teilen sich also diese Gase zu gleichen Anteilen in vorhandenes Hämoglobin. Im verkehrten Verhältnisse

dieser Zahlen, also etwa wie 210:1 wenn man in kurzem Ausdruck eine ziffernmässige Angabe für diese quantitativen Beziehungen gewinnen will — steht die relative Stärke der chemischen Anziehung des Hämoglobins zu Kohlenoxyd und Sauerstoff".

Nun ist bei 12° der Absorptionscoefficient des Wassers für Sauerstoff- 0,03, für Kohlenoxyd- 0,025, i. e., es ist fast dieselbe Menge Kohlenoxyd und Sauerstoff (etwas mehr Sauerstoff) im Wasser absorbiert. Infolgedessen müsste nach den von *Hüfner* und *Külz* gewonnenen Resultaten das Blut des Fisches auf ca. 150 Teilen Kohlenoxyd einen Teil Sauerstoff enthalten.

Um gleichzeitig einen in Wasser und einen in Luft lebenden Kaltblüter mit dem Kohlenoxyd-Sauerstoff-Gemisch zu behandeln, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen. Es wurde das erwähnte Gasgemisch in derselben Weise wie vorher in gleichmässigem Strom durch Wasser geleitet, in dem sich wiederum ein Goldfisch befand. Dieses Wasser war schon vorher mit einem gleichen Gemenge von Kohlenoxyd und Sauerstoff gut durchgeschüttelt. Auch in diesem Falle war das zuleitende Rohr bis auf den Boden des Gefässes geführt worden. Das abführende Rohr, das in die über der ca. 20 cm hohen Wassersäule stehende 3 – 4 cm hohe Luftschicht mündete, führte das aus dem Wasser austretende Gas in einen wagerecht gestellten Glascylinder, der an beiden Enden mit einem durchbohrten Kork verschlossen und mit der erwähnten zuleitenden und einer ableitenden Röhre versehen war. In diesem Cylinder sass ein Frosch. Beide Tiere blieben

3 × 24 Stunden in diesem Gasgemenge, ohne irgend welche auffallende Erscheinungen der Vergiftung darzubieten. Der Frosch zeigte ganz deutlich an den durchscheinenden Hautteilen die ziegelrote Farbe seines Kohlenoxyd-Blutes, aber ohne dabei zu Grunde zu gehen. Ganz anders war das Ergebnis, als in den Cylinder zu dem Frosch eine Maus gesetzt wurde; nach wenigen Sekunden begannen die schweren Vergiftungssymptome und in ca. 1 Minute war das Tier nach heftigen Krampfanfällen unter den typischen Erscheinungen der akuten Kohlenoxydvergiftung tot. Das Kohlenoxydgas war vorher noch besonders auf seine Reinheit geprüft worden. Dieser Versuch beweist wiederum, dass Kaltblüter eine Atmosphäre von 50% Kohlenoxyd tagelang ohne auffallende Schädigung aushalten können.

Um den gleichen fundamentalen Versuch in präziserer Anordnung durchführen zu können, wurde ein Froschherz isoliert. Dasselbe wurde an der vena cava inf. mit einer Kanüle armiert, während die vena cava sup. durch Unterbindung geschlossen wurde. Ebenso wurde in die rechte Aorta eine Kanüle eingelegt und die linke unterbunden. Die Kanüle in der cava inf. befand sich in Verbindung mit einer Schlauchleitung, die vermittelst einer Gabelung zu zwei Behältern führte; jede dieser beiden Leitungen konnte durch Klemmen unwegsam gemacht werden. Die in die Aorta eingelegte Kanüle setzte sich in einen Schlauch fort, der in ein Messglas führte. Das Herz selbst befand sich, an den beiden Kanülen hängend, in einer mit zu- und abführender Leitung versehenen Glaskammer, durch deren Stopfen die

beiden Kanülen sowie die ableitende Röhre gelegt waren. Es wurde nun ein Gemisch von 1 Vol. Schweineblut und 2 Vol. Kochsalzlösung hergestellt, ein Gemenge, das sich als ausgezeichnete Spülflüssigkeit, in der das Herz lange weiter schlägt, bewährt hat. Durch etwa 210 cm dieses Gemisches wurde 4 Stunden lang ein gleichmässiger Strom von Kohlenoxyd geleitet, bis die Flüssigkeit mit dem Gase gesättigt war. Es waren also jetzt zwei, eine normale und eine mit Kohlenoxyd gesättigte Spülflüssigkeit vorhanden. Dieselben kamen in die beiden Gefässe, von denen je eine Leitung in die cava inf. führte. Es wurde nun abwechselnd normales und Kohlenoxydblut dem Herzen zugeführt, das die Flüssigkeit durch die in die Aorta eingelegte Kanüle mit Schlauch in das Messglas pumpte. Es ergab sich nun, gleichgültig, ob die eine oder die andere Spülflüssigkeit benutzt wurde, so gut wie gar kein Unterschied. Die Zahl der Contractionen ging zwar beim Durchleiten von Kohlenoxyd-Blut etwas herab (von ca. 32 bei normalem auf 28 bei kohlenoxydhaltigem Blut); doch waren die Unterschiede so gering und besonders so wenig regelmässig in den einzelnen Beobachtungszeiten, dass sie eine Berücksichtigung kaum verdienen. Auch war die Menge der gepumpten Flüssigkeit bei Anwendung von Kohlenoxydblut nicht verringert; es schien fast, als ob das Herz sich beim Kohlenoxydblut zwar ein wenig langsamer, dafür aber vollständiger contrahiere.

Der Versuch wurde wiederholt und zugleich wurde durch die Glaskammer, in die das Herz

eingeschlossen war, aus dem Gasometer reines Kohlenoxyd durchgeleitet, so dass auch die Aussenwand des Herzens von dem giftigen Gase bespült wurde. Es zeigte sich auch dabei so gut wie gar keine Wirkung. Die Versuche beweisen, dass es für die Arbeit des Herzens, die Zahl seiner Schlagfolgen sich ungefähr gleich bleibt, ob dasselbe mit normalem sauerstoffhaltigem oder mit kohlenoxydhaltigem Blut durchspült wird.

Nun ergab zwar die Prüfung unseres im Gasometer eingeschlossenen Kohlenoxyds, dass dasselbe niemals sauerstofffrei war. Der Gehalt an Sauerstoff betrug etliche Prozent, bei den letzten Resten einer Gasometerfüllung bis über 10 % (gegenüber ungefähr der gleichen Menge Stickstoff; der Rest war Kohlenoxyd). Gemacht wurden diese Analysen nach der Methode von *Hempel* mit dessen Bürette und Pipette. Dieser Sauerstoffgehalt von mehreren Prozenten ist aber für die Giftwirkung des Gases auf Warmblüter so gut wie gleichgültig, bei ca. 80—90 % Kohlenoxyd und wenigen Prozenten Sauerstoff und Stickstoff sterben die Warmblüter im Laufe von ca. 1 Minute. Es verhalten sich also Kaltblüter und deren Organe wesentlich anders gegenüber dem Kohlenoxyd, in dem Sinne, dass zwar der grösste Teil ihres Blutes mit Kohlenoxyd besetzt wird, dass sie aber entsprechend ihrem wesentlich geringeren Sauerstoff-Bedürfnis lange Zeit bei geringem Sauerstoffgehalt ihrer Atmungsluft aushalten.

Diese Genügsamkeit der Kaltblüter gegenüber dem Sauerstoff wurde ebenfalls experimentell erwiesen. Während bekanntlich Warmblüter selbst bei noch

hohem Sauerstoff-Gehalt in einer abgeschlossenen Atmosphäre bald nicht mehr zu leben vermögen und bei etwa 7 – 8 % Sauerstoff unter Erstickungserscheinungen sterben, wurde im Gegensatz hierzu mit Fröschen der Versuch gemacht, wie weit diese in einem abgeschlossenen Luftraum den Sauerstoff aufzehren können. In ein geeignetes Glasgefäss wurden zwei Frösche gesetzt; die von ihnen gelieferten Kohlensäure wurde durch Kalistücke ständig absorbiert und sauerstofffreie Luft zur Ergänzung des verschwundenen Volumens durch eine mit einer dicken Lösung von pyrogallussaurem Kali gefüllte Flasche zugeführt. Wiederholt wurde in Abständen von ca. 24 Stunden eine Gasprobe mit der Hempelschen Bürette entnommen und der Sauerstoffgehalt bestimmt. Die Tiere hatten nach vier Tagen den Sauerstoff vollständig aufgezehrt. Mit der Hempel'schen Bürette wurde reiner Stickstoff bestimmt; die phosphorhaltige Absorptionspipette gab noch deutliche Nebelbildung. Beide Tiere wurden jetzt herausgenommen und atmeten nach wenigen Minuten in der gewöhnlichen Atmosphäre mit der vorigen Frische und Munterkeit.

Es ist danach nicht zweifelhaft, dass ein wesentlicher Teil der gefundenen hochgradigen Resistenz gegen Kohlenoxyd bei den Kaltblütern durch deren geringes Sauerstoffbedürfniss bedingt ist. Immerhin bliebe auch noch die andere Erklärungsmöglichkeit übrig, dass bei der niedrigen Temperatur des Blutes dieser Tiere dasselbe nicht so vollständig, wie es die Zahlen von *Hüfner* und *Külz* verlangen, mit Kohlenoxyd besetzt gewesen sei. Zur Klärung dieser

Frage müsste das von einem Kaltblüter entnommene Blut gasometrisch untersucht werden. Da wir so grosse Kaltblüter nicht zur Verfügung hatten, wurden verschiedene Blutgasanalysen in der Weise durchgeführt, dass frisch aus dem Schlachthof bezogenes Blut bei verschiedenen Temperaturen mit unserm Kohlenoxyd gesättigt und dann in der Quecksilberluftpumpe entgast wurde.

Die erste Probe wurde mit einer Mischung von $^1/_3$ Blut und $^2/_3$ 0,6 % Kochsalzlösung vorgenommen. Durch diese Flüssigkeit wurden in sehr langsamem Strom 3000 cm^3 Kohlenoxyd bei einer Temperatur von 5^0 geleitet. Nach der Sättigung wurden 165 g der Mischung = 53 g Blut in die Quecksilberluftpumpe gegeben, entgast und nach vierstündigem Pumpen dabei 13,38 ccm Gas gewonnen, berechnet auf 0^0 und 1 Meter Hg. Die Analyse desselben ergab:

CO_2 = 10,86 cm^3
O = 0,58 cm^3
N = 1,94 cm^3

Kohlenoxyd konnte nicht nachgewiesen werden, weil die Zeit des Auspumpens zu kurz und die Temperatur zu niedrig war, um es aus dem Blute zu gewinnen.

Es wurde nun eine zweite Probe vorgenommen, zu der Blut und Kochsalzlösung in demselben Mengenverhältnis verwendet wurden. Durchgeleitet wurden wiederum ca. 3000 cm^3 Kohlenoxyd, aber im Gegensatz zur ersten Probe nunmehr bei 30^0. Zum Entgasen wurden 210 g der Mischung i. e. 70 g Blut benutzt und daraus durch Auspumpen 22,81 cm^3 Gas erhalten, die sich folgendermassen verteilen:

CO_2 = 19,49 cm^3
O = 0,47 cm^3
N = 2,85 cm^3

Auch hier war aus denselben Gründen wie oben kein Kohlenoxyd nachweisbar.

Nunmehr wurde reines Blut verwendet, durch das 5000 cm^3 Kohlenoxyd hindurch geleitet waren und zwar diesmal unter wiederholtem kräftigen Schütteln. Die Temperatur betrug wieder wie bei der ersten Probe 5°. Es wurden aus 185 g Blut 51,57 cm^3 Gas gefunden, deren Analyse folgende Zusammensetzung ergab:

CO_2 = 49,04 cm^3
O = 1,54 „
N = 0,71 „
CO = 0,28 „

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass das Blut trotz der Sättigung mit Kohlenoxyd immer noch eine geringe Menge von Sauerstoff enthielt; dass also nicht das gesammte Hämoglobin des Blutes wie aus den Untersuchungen von *Hüfner* und *Külz* (s. o.) eigentlich zu erwarten gewesen wäre, an Kohlenoxyd gebunden war. Es ist sehr wohl denkbar, dass diese geringe Menge von Sauerstoff bei dem niedrigen Sauerstoffbedürfnis der Kaltblüter genügt hat, um das Leben wenigstens eine Zeit lang noch zu erhalten.

Da das Kohlenoxyd von allen Substanzen, die das Leuchtgas enthält, als dasjenige angesehen wird, welches einzig und allein die Giftigkeit desselben bedingt, so wurden auch die Wirkungen des Leuchtgases auf Frösche durch Versuche festgestellt.

Für das zu diesen Versuchen benutzte Leuchtgas, das der Gasleitung entnommen war, kann wohl die durchschnittliche prozentische Zusammensetzung angenommen werden, wie sie in *Kunkel*'s Handbuch der Toxikologie pag. 324 angegeben ist:

CO_2 = 2—3 %
H = 45—50 %
CO = 5—8 %
O u. N = 3—5 %
Kohlenwasserstoffe = 35 %.

Dieses Leuchtgas wurde in einen mit zu- und abführender Röhre versehenen wagerecht stehenden Glascylinder geleitet, in dem ein Frosch sass. Derselbe machte die heftigsten Anstrengungen, der giftigen Atmosphäre zu entkommen, nach einem Kampf von 1/4 Stunde war er betäubt, und als er nach weiteren 5 Minuten aus dem Leuchtgas entfernt wurde, zeigten sich bei völliger Betäubung als einzige Lebenszeichen Herzaktion und gelegentliche Krämpfe. Dieser Zustand hielt ca. 1 1/2 Stunden an, dann begann die Respiration langsam in Thätigkeit zu treten, leichte aktive Muskelbewegungen wurden versucht und am nächsten Tage wurde der Frosch in vollständig normalem Zustande angetroffen.

Die öftere Wiederholung des Versuchs bei Ausdehnung der Leuchtgaseinwirkung auf eine halbe Stunde ergab jedesmal das gleiche Resultat; ein an drei Tagen hintereinander in derselben Weise mit Leuchtgas vergifteter Frosch zeigte nach der dritten Vergiftung allerdings eine so langsame Erholung und besonders hielt der tonische Krampf der unteren Extremitäten so lange an, dass das Tier getötet

werden musste. — Die Ursache der geschilderten Erscheinungen ist weniger in dem geringen Gehalt des Leuchtgases an Kohlenoxyd zu suchen, der einem Kaltblüter, der eine Atmosphäre von 50% Kohlenoxyd aushält, kaum geschadet hätte, als vielmehr hauptsächlich in dem Mangel an Sauerstoff. Der Umstand, dass die Versuchstiere sich fast stets wieder von der schweren Betäubung erholten, zeigt wieder, wie gross die Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegenüber dem Mangel an Sauerstoff in ihrer Atmungsluft ist.

Endlich wurden noch über den Einfluss von Kohlenoxyd auf das Keimen von Samen einige Versuche gemacht. Eine Aussaat von Kressensamen wurde in eine Kohlenoxydatmosphäre gebracht, eine andere zur Kontrolle dienende befand sich in atmosphärischer Luft. Letztere keimte am 2. Tage, die andere überhaupt nicht. Bei einem zweiten Versuch, der dasselbe Resultat ergab, blieb die in der Kohlenoxydatmosphäre befindliche Aussaat acht Tage lang stehen, ohne zu keimen; sie wurde dann in die atmosphärische Luft gebracht und keimte nunmehr am dritten Tage. — Bei einem dritten Versuch befand sich die eine Aussaat unter einem Gasgemisch, das zu gleichen Teilen aus atmosphärischer Luft und Kohlenoxyd bestand; sie keimte sehr langsam und unvollkommen, die ersten Würzelchen zeigten sich am sechsten Tage, während die Kontrollaussaat in der atmosphärischen Luft am dritten Tage keimte. — Da zwischen den beiden verglichenen Aussaaten stets dadurch ein Unterschied gesetzt wurde, dass die Luft über der in der gewöhnlichen Atmosphäre

befindlichen Saat sich stets erneuern konnte, während die andere sich in einem abgeschlossenen Raum befand, so wurden beide Aussaaten in einen geschlossenen Raum gebracht, welcher in einem Falle atmosphärische Luft, im andern ein Gemeng aus ca. 1/4 Luft und 3/4 Kohlenoxyd enthielt. Die erste Aussaat keimte auch in abgeschlossenem Raum wie gwöhnlich am 2. Tage, bei der andern zeigten sich die ersten Würzelchen erst am 8. Tage.

Diese Versuche beweisen den schädigenden Einfluss des Kohlenoxyds auch auf die keimenden Samen.

Es ergiebt sich als Gesammtresultat der mitgeteilten Versuche, dass die Ansicht, nach der Kohlenoxyd für alle Tiere, die rotes Blut besitzen, ein heftiges Gift sei, nicht ohne Einschränkungen richtig ist. Vielmehr trifft diese Behauptung nur zu für diejenigen Tiere, welche rotes warmes Blut besitzen, während die Kaltblüter eine viel weiter gehende Widerstandskraft, ja Unempfindlichkeit gegenüber dem Kohlenoxyd beweisen. Die Ursache für dies abweichende Verhalten ist in zwei Momenten zu suchen: einmal sind die Kaltblüter durch ihr weit geringeres Sauerstoffbedürfnis in die Lage versetzt, ohne Schaden eine verhältnismässig starke Verminderung des Sauerstoffs in ihrer Atmungsluft lange Zeit zu ertragen, dann ist auch die niedrige Temperatur ihres Blutes die Ursache, dass das Kohlenoxyd den Sauerstoff desselben nicht in dem hohen Maasse aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin verdrängt, als dies bei Warmblütern der Fall ist. Ob die Giftwirkung des Kohlenoxyds nur durch seine chemische Verwandschaft zum Hämoglobin bedingt ist, oder ob

dasselbe auch als ein sogenanntes Protoplasmagift anzusehen ist, in dieser Frage scheinen die Versuche mit keimendem Kressensamen zu Gunsten der letzteren Annahme zu sprechen, insofern sie beweisen, dass entgegen der bisherigen Anschauung von der Harmlosigkeit des Kohlenoxyds gegenüber den Pflanzen, eine höchst nachteilige Wirkung auf das Wachstum derselben von diesem Gase ausgeübt wird, dass sich also der schädigende Einfluss desselben nicht auf den tierischen Organismus beschränkt.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Sohn des Seminarlehrers W. Paasch zu Halberstadt, wurde am 2. Dezember 1871 zu Gross-Quenstadt (Prov. Sachsen) geboren. Nach Besuch der Mittelschule zu Eckernförde und des Gymnasiums zu Halberstadt, woselbst er Ostern 1893 das Abiturientenexamen bestand, widmete er sich dem Studium der Medizin. Zunächst war er 2 Semester in Leipzig immatriculiert, studierte dann an der Universität Würzburg, woselbst er im Juni 1901 das ärztliche Staatsexamen bestand.